

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的財産権
国際事務局(43) 国際公開日
2001年10月4日 (04.10.2001) PCT WO 01/72268 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 7/06, A61P 17/14
(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02756
(22) 国際公開日: 2001年3月30日 (30.03.2001)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権を主張する特許: 2000-07542 2000年3月31日 (31.03.2000) JP
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) (JP) 〒103-8666 東京都中央区日本橋區町1丁目1番1号 Tokyo (JP)

送付公開書類:

一 国際調査報告書

- (75) 発明者: および
(76) 代理人: 谷川英次郎 (TANIGAWA, Hidefumi) 〒102-0072 東京都千代田区銀座4丁目3番12号 岩田ビル6階 谷川国際特許事務所内 Tokyo (JP)
(81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, JP, KR, US.
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
(87) 発明者 (米国を除く全ての指定国について): 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) (JP) 〒103-8666 東京都中央区日本橋區町1丁目1番1号 Tokyo (JP)

(54) Title: HAIR GROWTH OR HAIR FORMATION CONTROLLING AGENTS

(56) 発明の名称: 育毛あるいは発毛調節剤

(57) Abstract: Agents controlling hair growth or hair formation which have an excellent effect of controlling hair growth or hair formation while showing little side effect. These agents contain as the active ingredient a prostaglandin EP4 receptor agonist.

(57) 要約:

優れた育毛あるいは発毛調節活性を有し、副作用が少ない育毛あるいは発毛調節剤が開示されている。本発明の育毛あるいは発毛調節剤は、プロスタグランジンEP4受容体作用薬を有効成分として含有する。

1

明細書
育毛あるいは発毛調節剤
技術分野

本発明は、育毛あるいは発毛を促進し又は抑制する育毛あるいは発毛調節剤に関する。

背景技術

毛髪は1本1本独自の成長サイクル (成長期、退行期、休止期、脱落) を有しているが、遺伝的および何らかの原因でその発生や成長サイクルが乱れ、毛が急速に脱落したり、逆に長く伸びたりする。毛髪発生の異常として無毛症や多毛症、毛髪成長の異常として脱毛症 (男性型脱毛症や円形脱毛症など) などがあげられる。これらの原因として、ホルモンの影響、毛根への血流量の低下、皮膚の分泌過剰、偏食、ストレスなど様々なことが考えられている。このため、これらの原因を軽減する方法、例えば、脱毛症に対して、男性ホルモンを阻害したり毛根への血流量を増加したり、不要の角質や皮脂を除去する化合物を用いた薬物療法や食事療法、精神療法などが、従来の治療法として行われてきた。脱毛の真の原因が完全に解明されていないことから、いずれの治療においても、十分に治療・防止することはできなかった。また、体毛などの脱毛方法として、シェーバーや脱毛器などを用いた物理的処理、除毛クリーム、脱毛クリームなどの薬剤処理が行われてきたが、これらは肌荒れや刺激痛などを伴い、脱毛方法として十分とはいえなかった。そのため、十分な効果を示す育毛あるいは発毛調節剤の開発が急い問題まれていた。

ところで、Eタイプのプロスタグランジン (以下、PGと略す) およびその誘導体が毛髪の成長を促進するとの旨が開示されている (国際公開番号 (W0) 第9833497号)。しかしながら、生体内でアラキドン酸の代謝産物として生成されるEタイプのPGであるプロスタグランジンE₂ (以下、PGE₂と略す) は、子宮収縮作用、胃酸分泌抑制作用、胃粘膜保護作用、消化管蠕動の刺激作用、発熱作用、下痢作用など極めて多岐にわたる生理作用を有していることから、育毛あるいは発毛を目的に用いようとした場合、これらの作用が副作用となる。

2

一方、近年の研究の進歩により、 PGE_2 の様々な生理作用は生体内で特異的な受容体に結合することにより発現することが明らかとなった。さらに、 PGE_2 の結合する受容体は4つの受容体サブタイプに分類することができ、 EP_1 、 EP_2 、 EP_3 、 EP_4 受容体と命名されている (Coleman, R. A. et al., *Pharmacol. Rev.*, 46, 205-229 (1994))。また、それぞれの受容体サブタイプは異なった生理作用に関与していることが分かっている。例えば、 PGE_2 の発熱作用などは EP_3 受容体に結合して引き起こされることが既に知られている (Ushikubi F., *Nature*, 395, 281-284 (1998))。 EP_4 受容体サブタイプに特異的に結合する化合物が免疫疾患、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、腎炎、高血圧、心筋虚血、胃腸障害、シヨック等の予防および治療または改善に有効である可能性があることは知られていた (特開平 10-265454、国際公開番号 (WO) 第 985546 8号) が、腎毛あるいは発毛調節作用があることは、これまで知られていなかった。

発明の開示

本発明の目的は、優れた腎毛あるいは発毛調節活性を有し、副作用が少ない腎毛あるいは発毛調節剤を提供することである。

本発明者らは、副作用が少なく優れた腎毛あるいは発毛効果を示す化合物を見出すべく研究を行った結果、 EP_4 受容体に強く作用し、 PGE_2 の他のサブタイプに対して結合が弱い化合物がこの目的を達することを見出し、本発明を完成した。

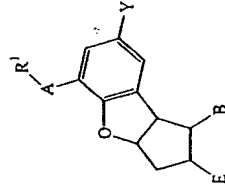
すなわち、本発明は、プロスタグランジン EP_4 受容体作用薬を有効成分とする腎毛あるいは発毛調節剤を提供する。また、本発明は、プロスタグランジン EP_4 受容体作用薬の腎毛あるいは発毛調節刺激のための使用を提供する。さらに、本発明は、腎毛あるいは発毛に有効な量のプロスタグランジン EP_4 受容体作用薬をヒト又は動物に投与することを含む腎毛あるいは発毛方法を提供する。

本発明の腎毛あるいは発毛調節剤は、優れた腎毛あるいは発毛調節活性を有し、副作用が少ない。

発明を実施するための最良の形態

3

本発明のプロスタグランジン EP_4 受容体作用薬は、プロスタグランジン EP_4 受容体に作用するものであれば特に限定されず、例えば、一般式 (I)



(I)

[式中、

 R' は、

(i)



ここで R^2 は、水素、炭素数1~4の直鎖アルキル、炭素数3もしくは4の分岐アルキル、トリフルオロメチル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$ 、または $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$ であり、 R^4 は、炭素数1~12の直鎖アルキル、炭素数3~14の分岐アルキル、炭素数3~12のシクロアルキル、炭素数7~12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル (ここで置換基は、少なくとも1個のフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1~4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニル、フェノキシ、*p*-アセトアミドベンズアミド、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Ph}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、または $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ であるもの) であり、2つの R^2 は同一でも異なっているもよく、 R^3 は水素、炭素数1~4のアルキル、炭素数1~12のアシル、炭素数7~16のアロイル、炭素数7~16のアラルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフランニル、1-エトキシエチル、アリル、tert-ブチル、またはtert-ブチルジメチルシリルであり、

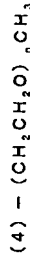
(ii) $-\text{COOR}^5$

4

ここでR⁹は、

- (1) 水素、または薬理学的に受け入れられる陽イオン、
 (2) 炭素数1～12の直鎖アルキル、または炭素数3～14の分岐アルキル、
 (3) -Z-R⁹

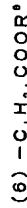
ここでZは原子団結合、またはC₁H₂で表される直鎖、または分岐アルキレンであり、tは1～6の整数を示し、R⁹は炭素数3～12のシクロアルキル、またはR⁷の1～4個で置換された炭素数3～12の置換シクロアルキルであり、R⁷は水素、または炭素数1～5のアルキルであり、



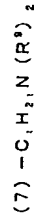
ここでnは、1～5の整数を示し、



ここで、Zは前記定義に同じ、Arはフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、 β -チエニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）であり、



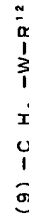
ここで、tは前記定義に同じ、R⁹は水素、または炭素数1～5のアルキルであり、



ここで、tは前記定義に同じ、R⁹は水素、または炭素数1～5のアルキルであり、2つのR⁹は同一でも異なってもよく、



ここでR¹⁰は、水素、またはベンジル、R¹¹はフェニル、p-プロモフェニル、p-クロロフェニル、p-ピフェニル、p-ニトロフェニル、p-ベンズアミドフェニル、または2-ナフチルであり、



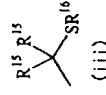
ここで、pは1～5の整数を示し、Wは-CH=CH-、-CH=C(R¹³)-、または-C≡C-であり、R¹³は炭素数1～30の直鎖アルキル、炭素数

5

3～30の分岐アルキル、または炭素数7～30のアラルキルであり、R¹²は水素、炭素数1～30の直鎖アルキル、炭素数3～30の分岐アルキル、または炭素数7～30のアラルキルであり、または



ここでR¹⁴は、炭素数1～30のアルキル、または炭素数1～30のアシルであり、2つのR¹⁴は同一でも異なってもよく、



ここでR¹⁵は、水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、炭素数3もしくは4の分岐アルキル、トリフルオロメチル、-C(=O)-R¹⁷、または-C(=O)-O-R¹⁷であり、R¹⁷は炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）であり、2つのR¹⁹は同一でも異なってもよく、R¹⁶は水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、または-C(=O)-R¹⁸であり、R¹⁸は、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、または-C(=O)-R¹⁸であり、R¹⁸は、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）を表し、

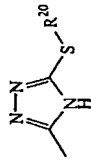


ここでR¹⁹は、

(1)

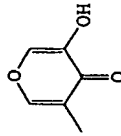


(2)



ここでR²⁰は、水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、または-C(=O)-R²¹を表し、R²¹は、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、

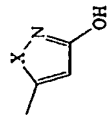
(3)



(4)



(5)



ここでXは、-O-、または-S-を表し、または

(6) アジド

であり、

(v) -C(R²²)₃

ここでR²²は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、または炭素数1～4のアルキルを表し、全てのR²²は同一でも異なってもよく、

(vi)



ここでR²³は、水素、炭素数1～4のアルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、-CH₂-OR²⁴（ここでR²⁴は、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ））、または薬理学的に受け入れられる陽イオンを表し、2つのR²³は同一でも異なってもよく、

(vii) -N(R²⁵)₂

ここでR²⁵は、水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数4～13のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、-C(=O)-R²⁶、-C(=O)-O-R²⁶、-SO₂-R²⁶、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）であり、R²⁶は炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）であり、2つのR²⁶は同一でも異なってもよく（ただし、一方のR²⁶が-SO₂-R²⁶を表す場合は、他方のR²⁶は-SO₂-R²⁶ではないものとする）、

(viii) -C(=O)CH₂-H

ここでkは、1または2の整数を示し、または、

(ix) -C(=O)-N(R²⁷)₂

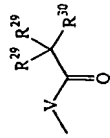
ここでR²⁷は、水素、炭素数1～12のアルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、炭素数4～13のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、シアノ、または-SO₂-R²⁸であり、R²⁸は炭素数1～12のアルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル（

ここで置換基は、前記置換フェニルの定数における置換基に同じ)、炭素数 4 ~ 13 のシクロアルキル、または炭素数 7 ~ 12 のアラルキルであり、2 つの R²⁷ は同一でも異なってもよく (ただし、一方の R²⁷ が -SO₂-R² * を表す場合は、他方の R²⁷ は -SO₂-R²⁸ ではないものとする) ;

Y は水素、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、フッ素、塩素、臭素、ホルミル、メトキシ、またはニトロであり ;

B は、

(i)



式中、V は

(1) -CH₂CH₂-、

(2) -C≡C-、

または

(3) -CH=C(R³¹)-

ここで R³¹ は、水素、炭素数 1 ~ 5 のアルキル、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素であり、Q は

(1) =O、

(2)



または

(3)



であり、R³² は水素、炭素数 1 ~ 4 の直鎖アルキル、炭素数 3 もしくは 4 の分岐アルキル、トリフルオロメチル、-C(=O)-R³⁴、または -C(=O)-O-R³⁴ であり、R³⁴ は炭素数 1 ~ 12 の直鎖アルキル、炭素数 3 ~ 14 の分岐アルキル、炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル、炭素数 7 ~ 12 のアラルキル、フェニル、または置換フェニル (ここで置換基は、前記置換フェニルの定数における置換基に同じ)、R³⁵ は水素、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 12 のアシル、炭素数 7 ~ 16 のアロイル、炭素数 7 ~ 16 のアラルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフランニル、1-エトキシエチル、アリル、tert

-ブチル、または tert-ブチルジメチルシリルであり、2 つの R³² は同一でも異なってもよく、R³⁵ は水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、または炭素数 1 ~ 4 のアルキルであり、2 つの R³⁵ は同一でも異なってもよく、R³⁶ は、

(1) -Z-R³⁶

ここで、Z は前記定数に同じ、R³⁶ は炭素数 1 ~ 12 の直鎖アルキル、炭素数

15 3 ~ 14 の分岐アルキル、炭素数 3 ~ 12 のシクロアルキル、炭素数 4 ~ 13 のシクロアルキルアルキル、R³⁶ の 1 ~ 4 個で置換された炭素数 3 ~ 12 の置換

シクロアルキル (ここで R³⁶ は、水素、または炭素数 1 ~ 5 のアルキル)、R³⁶ の 1 ~ 3 個で置換された炭素数 4 ~ 13 の置換シクロアルキルアルキル (こ

で、R³⁶ は前記定数に同じ)、フェニル、置換フェニル (ここで置換基は、前

記置換フェニルの定数における置換基に同じ)、α-ナフチル、β-ナフチル、

20 2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、α-フリル、β-フリル、α-チ

エニル、または β-チエニルであり、

(2) -Z-O-R³⁶

ここで、Z および R³⁶ は前記定数に同じ、

(3) -Z-CH=C(R³⁶)₂

ここで、Z および R³⁶ は前記定数に同じであり、2 つの R³⁶ は同一でも異なっ

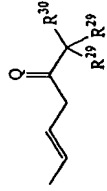
ていてもよく、または

(4) -Z-C≡C-R³⁶

10

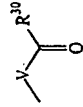
ここで、ZおよびR³⁰は前記定義に同じであり、

(ii)



式中、Q、R³⁰、およびR³⁰は前記定義に同じであり、2つのR³⁰は同一でも異なってもよく、または

(iii)



式中、V、Q、およびR³⁰は前記定義に同じであり；

Eは水素、または-O-R³⁰を置き、R³⁰は前記定義に同じであり；

Aは、

10

(i)



ここで、mは0～5の整数を示し、Gは水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4の直鎖アルキル、または炭素数3～6の分枝アルキルを置き、全てのGは同一でも異なってもよく、

(ii)



ここで、jは1～4の整数を示し、pは0もしくは1の整数を示し、Gは前記定義に同じであり、全てのGは同一でも異なってもよく、

(iii) -CH=CH-CH₂-(iv) -CH₂-CH=CH-

11

(v) -CH₂-O-CH₂-(vi) -O-CH₂-

(vii) -C≡C-

または

(viii) -C=C- (トランス)

を置き、[]にて表される5、6、7-トリノル-4、8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩等が挙げられる。

本発明における前記一般式(1)に関して以下に具体例を挙げるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

10 R³の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、フェニルアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルであり、より好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチルであり、さらに好ましくは水素もしくはメチルである。

R³の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチロイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、10-フェニルデカノイル、p-フェニルベンゾイル、α-ナフトイル、β-ナフトイル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、10-フェニルデシル、p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジル、p-ベンチルベンジル、p-ノニルベンジル、3、5-ジメチルベンジル、3、5-ジエチルベンジル、3、5-ジブチルベンジル、p-フェニルベンジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフランニル、1-エトキシエチル、アリル、tert-ブチル、tert-ブチルジメチルシリル等を挙げることができ、好ましくは水素、アセチル、プロピオニル、ブチロイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、10-フェニルデカノイル、p

12

5 ーフェニルベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイル、テトラヒドロピラニ
 ル、テトラヒドロフランニル、1-エトキシエチル、アリル、tert-ブチル
 ジメチルシリルであり、より好ましくは水素、アセチル、テトラヒドロピラニル、
 テトラヒドロフランニル、tert-ブチルジメチルシリルであり、さらに好まし
 くは水素である。

R⁴の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキ
 シル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert-
 ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチル
 ペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-
 ーメチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキ
 シル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メ
 チルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、
 1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メチルオ
 クチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、1-
 メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニル、
 1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、
 1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペン
 チル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチ
 ルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5, 5-
 ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、2, 2-ジメチルヘプチル、3,
 3-ジメチルヘプチル、4, 4-ジメチルヘプチル、5, 5-ジメチルヘプチル、
 6, 6-ジメチルヘプチル、1, 1-ジメチルオクチル、2, 2-ジメチルオク
 チル、3, 3-ジメチルオクチル、1, 1-ジメチルノニル、2, 2-ジメチル
 ノニル、3, 3-ジメチルノニル、1, 1-ジメチルデカニル、2, 2-ジメチ
 ルデカニル、3, 3-ジメチルデカニル、1, 1, 2, 2-テトラメチルペンチ
 ル、1, 1, 3, 3-テトラメチルペンチル、1, 1, 2, 2-テトラメチルヘ
 キシル、1, 1, 3, 3-テトラメチルヘキシル、2, 2, 2, 3-テトラメチ
 ルヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、

13

シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ベンジル、
 フェニル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチルベンジ
 ル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジル、p-ペンチルベンジル、3,
 5-ジメチルベンジル、3, 5-ジエチルベンジル、フェニル、p-フルオロフ
 エニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル等を挙げることができ、好
 ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルであり、より好まし
 くはメチル、エチル、フェニルであり、さらに好ましくはメチルもしくはフェニ
 ルである。

R⁵の好ましい例としては、水素、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリ
 ウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、アミン（例えば、メチル
 アミン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン、ジブチルアミン、
 トリイソプロピルアミン、N-メチルヘキシルアミン、デシルアミン、ドデシル
 アミン、アリルアミン、クロチルアミン、シクロペンチルアミン、ジシクロヘキ
 シルアミン、ベンジルアミン、ジベンジルアミン、 α -フェニルエチルアミン、
 15 β -フェニルエチルアミン、エチレンジアミン、ジエチレントリアミン、1-メ
 チルピペリジン、4-エチルモルホリン、1-イソプロピルピペリジン、2-メ
 チルピペリジン、1, 4-ジメチルピペラジン、2-メチルピペリジン、モノ-
 ジ-およびトリエタノールアミン、エチルジエタノールアミン、N-ブチルエタ
 ノールアミン、2-アミノ-1-ブタノール、2-アミノ-2-エチル-1, 3
 ープロパンジオール、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、N-フェニル
 エタノールアミン、N-（p-tert-アミルフェニル）ジエタノールアミ
 ン、ガラクトラミン、N-メチルグルタミン、N-メチルグルコサミン、エフェド
 リン、フェニレフリン、エドニフリン、プロカイン、リジン、アルギニン等）か
 ら誘導される陽イオン、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシ
 ル、ヘプチル、オクチル、ドデシル等を挙げることができ、より好ましくは水素、
 リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カ
 ルシウムイオン、アミン（トリエチルアミン、エチレンジアミン、ジエチレント
 リアミン、モノ-、ジ-およびトリエタノールアミン）から誘導される陽イオン、

14

メチル、エチル、プロピル、ブチルであり、さらに好ましくは水素、ナトリウムイオン、メチルである。

R⁸の具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、2-メチルシクロプロピル、3-メチルシクロブチル、3-メチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘプチル、5-メチルシクロオクチル、5-メチルシクロノニル等を挙げることができ、好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、3-メチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘプチルであり、より好ましくはシクロヘキシルもしくは4-メチルシクロヘキシルであり、さらに好ましくはシクロヘキシルである。

R⁷の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルであり、より好ましくは水素、メチル、エチルであり、さらに好ましくは水素、メチルである。

R⁶の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルであり、より好ましくは水素、メチル、エチルであり、さらに好ましくは水素、メチルである。

R⁹の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルであり、より好ましくは水素、メチル、エチルであり、さらに好ましくは水素、メチルである。

R¹⁰は水素またはベンジイルを要すが、水素が特に好ましい。

R¹¹はフェニル、p-プロモフェニル、p-クロロフェニル、p-ピフェニル、p-ニトロフェニル、p-ペンズアミドフェニル、2-ナフチルを要すが、好ましくはフェニル、p-プロモフェニル、p-クロロフェニル、p-ピフェニル、p-ニトロフェニルであり、より好ましくはフェニル、p-クロロフェニル、

15

ル、p-ピフェニルであり、さらに好ましくはフェニルである。

R¹²の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、4-メチルペンチル、5-メチルヘキシル、6-メチルヘプチル、7-メチルオクチル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジル、p-ペンチルベンジル、3, 5-ジメチルベンジル、3, 5-ジエチルベンジル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピルであり、より好ましくは水素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ベンジル、フェネチルであり、さらに好ましくは水素、メチル、イソプロピル、ベンジルである。

R¹³の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、4-メチルペンチル、5-メチルヘキシル、6-メチルヘプチル、7-メチルオクチル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチルベンジル、p-エチルベンジル、p-プロピルベンジル、p-ペンチルベンジル、3, 5-ジメチルベンジル、3, 5-ジエチルベンジル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルプロピルであり、より好ましくは水素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ベンジル、フェネチルであり、さらに好ましくは水素、メチル、イソプロピル、ベンジルである。

R¹⁴の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、ヘキサデカニル、オクタデカニル、アセチル、オクタノイル、デカノイル、バルミトイル、アICOSAノイル、ヘキサICOSAノイル等を挙げることができ、好ましくはメチル、エチル、プロピル、アセチル、オクタノイル、デカノイルであり、より好ましくはメチル、エチル、アセチル、オクタノイル、

16

イルであり、さらに好ましくはメチルもしくはアセチルである。

R¹⁹の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブ
 ロピル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、アセチル、プロ
 ピオニル、ペンゾイル、フェニルアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカル
 ボニル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、ブ
 チル、イソブチル、イソブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルであ
 り、より好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメ
 チルであり、さらに好ましくは水素もしくはメチルである。

R¹⁹の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチ
 ル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、t
 ert-ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1
 -メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペン
 チル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メ
 チルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、
 3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘ
 プチル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-
 メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチ
 ル、1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデ
 カニル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチル
 ブチル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメ
 チルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2
 -ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、
 5, 5-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、2, 2-ジメチルヘプ
 チル、3, 3-ジメチルヘプチル、4, 4-ジメチルヘプチル、5, 5-ジメチ
 ルヘプチル、6, 6-ジメチルヘプチル、1, 1-ジメチルオクチル、2, 2-
 ジメチルオクチル、3, 3-ジメチルオクチル、1, 1-ジメチルノニル、2,
 2-ジメチルノニル、3, 3-ジメチルノニル、1, 1-ジメチルデカニル、2,
 2-ジメチルデカニル、3, 3-ジメチルデカニル、1, 1, 2, 2-テトラメ

17

チルペンチル、1, 1, 3, 3-テトラメチルペンチル、1, 1, 2, 2-テト
 ラメチルヘキシル、1, 1, 3, 3-テトラメチルヘキシル、2, 2, 3, 3-
 テトラメチルヘキシル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、
 p-メトキシフェニル、アセチル、プロピオニル等を挙げることができ、好まし
 くは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、アセチル、プロピ
 オニルであり、より好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、フェニル、
 アセチルであり、さらに好ましくは水素、メチル、フェニル、アセチルである。

R¹⁷の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘ
 キシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert
 -ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチ
 ルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、
 1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘ
 キシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-
 メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプ
 チル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メチ
 ルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、
 1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニ
 ル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチ
 ル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチル
 ペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジ
 メチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5,
 5-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、2, 2-ジメチルヘプチル、
 3, 3-ジメチルヘプチル、4, 4-ジメチルヘプチル、5, 5-ジメチルヘプ
 チル、6, 6-ジメチルヘプチル、1, 1-ジメチルオクチル、2, 2-ジメチ
 ルオクチル、3, 3-ジメチルオクチル、1, 1-ジメチルノニル、2, 2-ジ
 メチルノニル、3, 3-ジメチルノニル、1, 1-ジメチルデカニル、2, 2-
 ジメチルデカニル、3, 3-ジメチルデカニル、1, 1, 2, 2-テトラメチル
 ペンチル、1, 1, 3, 3-テトラメチルペンチル、1, 1, 2, 2-テトラメ

22

ン、シクロペンチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジベン
 ジルアミン、 α -フェニルエチルアミン、 β -フェニルエチルアミン、エチレン
 ジアミン、ジエチレントリアミン、1-メチルピペリジン、4-エチルモルホリ
 ン、1-イソプロピルピペリジン、2-メチルピペリジン、1、4-ジメチルピ
 ペラジン、2-メチルピペリジン、モノ-、ジ-およびトリエタノールアミン、
 エチルジエタノールアミン、N-プロピルエタノールアミン、2-アミノ-1-ブ
 タノール、2-アミノ-2-エチル-1、3-プロパンジオール、トリス（ヒド
 ロキシメチル）アミノメタン、N-フェニルエタノールアミン、N-（p-
 ert-アミルフェニル）ジエタノールアミン、ガラクトラミン、N-メチルグル
 タミン、N-メチルグルコサミン、エフェドリン、フェニレフリン、エドネフリ
 ン、プロカイン、リジン、アルギニン等）から誘導される陽イオン等を挙げるこ
 とができ、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、
 イソブチル、tert-ブチル、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウム
 イオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、アミン（トリエチルアミン、
 エチレンジアミン、ジエチレントリアミン、モノ-、ジ-およびトリエタノール
 アミン）から誘導される陽イオンであり、より好ましくは水素、メチル、イソブ
 ロピル、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイ
 オン、カルシウムイオンであり、さらに好ましくは水素、メチル、ナトリウムイ
 オンである。

20 R²⁴の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘ
 キシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert
 -ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチ
 ルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、
 1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘ
 キシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-
 メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチ
 ル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メチ
 ルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、

23

1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニ
 ル、1、1-ジメチルブチル、2、2-ジメチルブチル、3、3-ジメチルブチ
 ル、1、1-ジメチルペンチル、2、2-ジメチルペンチル、3、3-ジメチル
 ペンチル、4、4-ジメチルペンチル、1、1-ジメチルヘキシル、2、2-ジ
 メチルヘキシル、3、3-ジメチルヘキシル、4、4-ジメチルヘキシル、5、
 5-ジメチルヘキシル、1、1-ジメチルヘプチル、2、2-ジメチルヘプチル、
 3、3-ジメチルヘプチル、4、4-ジメチルヘプチル、5、5-ジメチルヘプ
 チル、6、6-ジメチルヘプチル、1、1-ジメチルオクチル、2、2-ジメチ
 ルオクチル、3、3-ジメチルオクチル、1、1-ジメチルノニル、2、2-ジ
 メチルノニル、3、3-ジメチルノニル、1、1-ジメチルデカニル、2、2-
 ジメチルデカニル、3、3-ジメチルデカニル、1、1、2、2-テトラメチル
 ペンチル、1、1、3、3-テトラメチルペンチル、1、1、2、2-テトラメ
 チルヘキシル、1、1、3、3-テトラメチルヘキシル、2、2、3、3-テ
 ラメチルヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘ
 キシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ペ
 ンチル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチ
 ルペンチル、p-エチルペンチル、p-プロピルペンチル、p-ペンチルペンチ
 ル、3、5-ジメチルペンチル、3、5-ジエチルペンチル、フェニル、p-フ
 ルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル等を挙げることに
 でき、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルであり、より
 好ましくはメチル、エチル、フェニルであり、さらに好ましくはメチルもしくは
 フェニルである。

20 R²⁵の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチ
 ル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、t
 ert-ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1
 -メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペン
 チル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メ
 チルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、

24

3-メチルヘプタール、4-メチルヘプタール、5-メチルヘプタール、6-メチルヘ
 プタール、1-メチルオクタール、2-メチルオクタール、3-メチルオクタール、4-
 メチルオクタール、5-メチルオクタール、6-メチルオクタール、7-メチルオクタ
 ール、1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデ
 カニル、1、1-ジメチルブタール、2、2-ジメチルブタール、3、3-ジメチル
 ブタール、1、1-ジメチルペンタール、2、2-ジメチルペンタール、3、3-ジメ
 チルペンタール、4、4-ジメチルペンタール、1、1-ジメチルヘキシル、2、2
 -ジメチルヘキシル、3、3-ジメチルヘキシル、4、4-ジメチルヘキシル、
 5、5-ジメチルヘキシル、1、1-ジメチルヘプタール、2、2-ジメチルヘプ
 タール、3、3-ジメチルヘプタール、4、4-ジメチルヘプタール、5、5-ジメチ
 ルヘプタール、6、6-ジメチルヘプタール、1、1-ジメチルオクタール、2、2-
 ジメチルオクタール、3、3-ジメチルオクタール、1、1-ジメチルノニル、2、
 2-ジメチルノニル、3、3-ジメチルノニル、1、1-ジメチルデカニル、2、
 2-ジメチルデカニル、3、3-ジメチルデカニル、1、1-ジメチルヘキサ
 メチルペンタール、1、1、3、3-テトラメチルペンタール、1、1、2、2-テトラメ
 チルペンタール、1、1、3、3-テトラメチルヘキシル、1、1、2、2-テトラメ
 チルヘキシル、1、1、3、3-テトラメチルヘキシル、2、2、3、3-
 テトラメチルヘキシル、シクロプロピル、シクロブタール、シクロペンタール、シク
 ロヘキシル、シクロヘプタール、シクロオクタール、シクロノニル、シクロデシル、
 シクロプロピルメチル、シクロブタールメチル、シクロペンタールメチル、シクロヘ
 キシルメチル、シクロヘキサールメチル、シクロデシルメチル、2-シクロプロ
 ピルエチル、2-シクロブタールエチル、2-シクロペンタールエチル、2-シクロ
 ヘキシルエチル、2-シクロヘキサールエチル、3-シクロプロピルプロピル、3
 -シクロブタールプロピル、3-シクロペンタールプロピル、3-シクロペンタールプ
 ロピル、3-シクロヘキサールプロピル、3-シクロヘキサールプロピル、6-シク
 ロプロピルヘキシル、6-シクロブタールヘキシル、6-シクロペンタールヘキシル、
 6-シクロヘキサールヘキシル、6-シクロヘキサールヘキシル、ペンタール、フェネ
 チル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチルペンタール、p
 -エチルペンタール、p-プロピルペンタール、p-ペンタールペンタール、3、5-ジ

25

メチルペンタール、3、5-ジエチルペンタール、アセチル、プロピオニル、ベンゾ
 イル、フェニルアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メチルス
 ルボニル、エチルスルボニル、フェニルスルボニル、フェニル、p-フルオロフ
 エニル、p-ニトロフエニル、p-メトキシフエニル等を挙げることができ、好
 ましくは水素、p-メチルペンタール、p-エチルペンタール、p-プロピルペンタ
 ール、p-ペンタールペンタール、3、5-ジメチルペンタール、3、5-ジエチルペン
 タール、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、フェニルアセチル、メトキシカル
 ボニル、エトキシカルボニル、メチルスルボニル、エチルスルボニル、フェニル
 スルボニル、フェニル、p-フルオロフエニル、p-ニトロフエニル、p-メト
 キシフエニルであり、より好ましくは水素、アセチル、プロピオニル、ベンゾ
 イル、フェニルアセチル、メチルスルボニル、エチルスルボニル、フェニルスル
 ボニルであり、さらに好ましくは水素、アセチル、ベンゾイル、メチルスルボ
 ニル、フェニルスルボニルである。

R²の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘ

15 キシル、ヘプタール、オクタール、デシル、イソプロピル、イソブチル、tert
 -ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチ
 ルペンタール、2-メチルペンタール、3-メチルペンタール、4-メチルペンタール、
 1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘ
 キシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプタール、2-メチルヘプタール、3-
 メチルヘプタール、4-メチルヘプタール、5-メチルヘプタール、6-メチルヘプ
 20 ル、1-メチルオクタール、2-メチルオクタール、3-メチルオクタール、4-メチ
 ルオクタール、5-メチルオクタール、6-メチルオクタール、7-メチルオクタール、
 1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニ
 ル、1、1-ジメチルブチル、2、2-ジメチルブチル、3、3-ジメチルブチ
 25 ル、1、1-ジメチルペンタール、2、2-ジメチルペンタール、3、3-ジメチル
 ペンタール、4、4-ジメチルペンタール、1、1-ジメチルヘキシル、2、2-ジ
 メチルヘキシル、3、3-ジメチルヘキシル、4、4-ジメチルヘキシル、5、
 5-ジメチルヘキシル、1、1-ジメチルヘプタール、2、2-ジメチルヘプタール、

ルオクナル、3、3-ジメチルオクナル、1、1-ジメチルノニル、2、2-ジメチルノニル、3、3-ジメチルノニル、1、1-ジメチルデカニル、2、2-ジメチルデカニル、3、3-ジメチルデカニル、1、1、2、2-テトラメチルベンチル、1、1、3、3-テトラメチルベンチル、1、1、2、2-テトラメチルヘキシル、1、1、3、3-テトラメチルヘキシル、2、2、3、3-テトラメチルヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ペンチル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチルベンチル、p-エチルベンチル、p-プロピルベンチル、p-ペンチルベンチル、3、5-ジエチルベンチル、フェニル、p-フルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル等を挙げることができ、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルであり、より好ましくはメチル、エチル、フェニルであり、さらに好ましくはメチルもしくはフェニルである。

15 R²²の具体例としては、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル、tert-ブチル等を挙げることができ、好ましくは水素、フッ素、シアノ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル、tert-ブチルであり、より好ましくは水素、フッ素、メチル、エチル、イソブチルであり、さらに好ましくは水素、フッ素、メチルである。

20 R²¹の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル、tert-ブチル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、イソブチル、tert-ブチル、フッ素であり、より好ましくは水素、メチル、エチルであり、さらに好ましくは水素、メチルである。

25 R²³の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、フェニルアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカル

ボニル等を挙げることができ、好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルであり、より好ましくは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチルであり、さらに好ましくは水素もしくはメチルである。

5 R²⁴の具体例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル、tert-ブチル、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチロイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、10-フェニルデカノイル、p-フェニルベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、10-フェニルデシル、p-メチルベンチル、p-エチルベンチル、p-プロピルベンチル、p-ペンチルベンチル、p-ノニルベンチル、3、5-ジメチルベンチル、3、5-ジエチルベンチル、3、5-ジブチルベンチル、p-フェニルベンチル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチル、15 アリル、tert-ブチル、tert-ブチルジメチルシリル等を挙げることができ、好ましくは水素、アセチル、プロピオニル、ブチロイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、10-フェニルデカノイル、p-フェニルベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチル、ジメチルシリルであり、より好ましくは水素、アセチル、テトラヒドロフラニル、20 テトラヒドロフラニル、tert-ブチルジメチルシリルであり、さらに好ましくは水素である。

R²⁴の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、イソブチル、イソペンチル、tert-ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチ

30

ル、1-メチルオクテチル、2-メチルオクテチル、3-メチルオクテチル、4-メチル
 ルオクテチル、5-メチルオクテチル、6-メチルオクテチル、7-メチルオクテチル、
 1-メチルノニル、2-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルデカニル、
 1、1-1-ジメチルブチル、2、2-ジメチルブチル、3、3-ジメチルブチ
 ル、1、1-ジメチルペンチル、2、2-ジメチルペンチル、3、3-ジメチル
 ペンチル、4、4-ジメチルペンチル、1、1-ジメチルヘキシル、2、2-ジ
 メチルヘキシル、3、3-ジメチルヘキシル、4、4-ジメチルヘキシル、5、
 5-ジメチルヘキシル、1、1-ジメチルヘプテチル、2、2-ジメチルヘプテチル、
 3、3-ジメチルヘプテチル、4、4-ジメチルヘプテチル、5、5-ジメチルヘプ
 テチル、6、6-ジメチルヘプテチル、1、1-ジメチルオクテチル、2、2-ジメチ
 ルオクテチル、3、3-ジメチルオクテチル、1、1-ジメチルノニル、2、2-ジ
 メチルノニル、3、3-ジメチルノニル、1、1-ジメチルデカニル、2、2-ジ
 メチルデカニル、3、3-ジメチルデカニル、1、1、2、2-ネオトラメチル
 ペンチル、1、1、3、3-ネオトラメチルペンチル、1、1、2、2-ネオトラメ
 チルヘキシル、1、1、3、3-ネオトラメチルヘキシル、2、2、3、3-ネオ
 ラメチルヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘ
 キシル、シクロヘプテチル、シクロオクテチル、シクロノニル、シクロデカニル、
 シンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、6-フェニルヘキシル、p-メチ
 ルペンジル、p-エチルペンジル、p-プロピルペンジル、p-ペンチルペンジ
 ル、3、5-ジメチルペンジル、3、5-ジエチルペンジル、フェニル、p-フ
 ルオロフェニル、p-ニトロフェニル、p-メトキシフェニル等を挙げることに
 でき、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルであり、より
 好ましくはメチル、エチル、フェニルであり、さらに好ましくはメチルもしくは
 フェニルである。

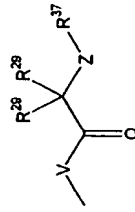
R²²の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、

3 4

は水素である。

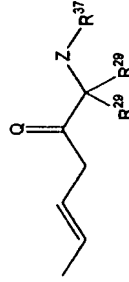
一般式 (I) で表される 5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタン-*m*-フェニレンPGI 2 誘導体のうち、R¹、Y、E、A が前記定義に同じであり、B が

(i)



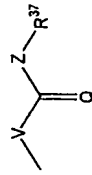
5 式中、V、Q、R²⁹、およびZは前記定義に同じであり、2つのR²⁹は同一でも異なっていてもよく、R³⁷は炭素数 3～12 のシクロアルキル、炭素数 4～13 のシクロアルキルアルキル、R²⁹の 1～4 個で置換された炭素数 3～12 の置換シクロアルキル (ここでR²⁹は、水素、または炭素数 1～5 のアルキル)、R²⁹の 1～3 個で置換された炭素数 4～13 の置換シクロアルキルアルキル (ここで、R²⁹は前記定義に同じ)、フェニル、置換フェニル (ここで置換基は、前記の置換フェニルの定義における置換基に同じ)、 α -ナフチル、 β -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、または β -チエニルであり、

(ii)



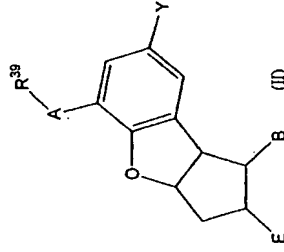
15 式中、Q、R²⁹、ZおよびR³⁷は前記定義に同じであり、2つのR²⁹は同一でも異なっていてもよく、または

(iii)



式中、V、Q、Z、およびR³⁷は前記定義に同じ、である化合物が好ましい、中でも下記的一般式 (I I)

3 5



【式中、R³⁹は、

(i)

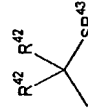


ここでR⁴⁰は、水素、炭素数 1～4 の直鎖アルキル、またはトリフルオロメチルであり、2つのR⁴⁰は同一でも異なっていてもよく、

(ii) -COOR⁴¹

ここでR⁴¹は、水素、薬理的に受け入れられる陽イオン、または炭素数 1～12 の直鎖アルキルであり、

(iii)



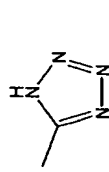
ここでR⁴²は、水素、炭素数 1～4 の直鎖アルキル、または、トリフルオロメチルであり、2つのR⁴²は同一でも異なっていてもよく、R⁴³は水素、炭素数 1～4 の直鎖アルキル、フェニル、または-C(=O)-R⁴⁴であり、R⁴⁴は、炭素数 1～4 の直鎖アルキルを表し、

(iv) -CH₂-R⁴⁵

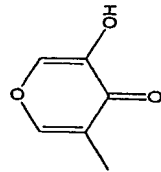
ここでR⁴⁵は、

(1)

36

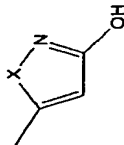


(2)



または、

(3)

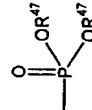


ここでXは前記定義に同じであり、

(v) $-C(R^{46})_3$ 、

ここで R^{46} は、水素、フッ素、シアノ、または炭素数1～4のアルキルを被し、
全ての R^{46} は同一でも異なってもよく、

(vi)



ここで R^{47} は水素、炭素数1～4のアルキル、または薬理的に受け入れられる陽イオンを被し、2つの R^{47} は同一でも異なってもよく、または、

(vii) $-N(R^{49})_2$ 、

ここで R^{49} は水素、 $-C(=O)-R^{49}$ 、または $-SO_2-R^{49}$ であり、 R^{49} は炭素数1～4の直鎖アルキル、またはフェニルであり、2つの R^{49} は同一でも異なってもよく（ただし、一方の R^{49} が $-SO_2-R^{49}$ を被す場合は、他方の R^{49} は $-SO_2-R^{49}$ ではないものとする）、

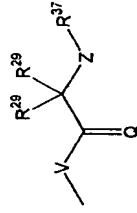
15

37

Yは水素、フッ素、塩素、または臭素であり、

Bは

(i)



式中、Vは

(1) $-CH_2CH_2-$ 、(2) $-C\equiv C-$ 、

または

(3) $-CH=CH-$

であり、Qは

(1) $=O$ 、

(2)

 $-R^{50}$ $-OR^{53}$

または

(3)

 $-R^{50}$ $-R^{50}$

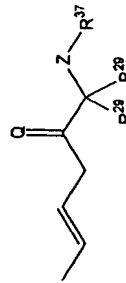
であり、 R^{50} は水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、炭素数3もしくは4の分岐アルキル、またはトリフルオロメチルであり、 R^{53} は前記定義に同じであり、
2つの R^{50} は同一でも異なってもよく、

R^{50} は前記定義に同じであり、2つの R^{53} は同一でも異なってもよく、
Zおよび R^{37} は前記定義に同じ、

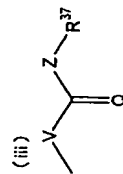
(ii)

10

39



式中、Q、R²⁹、Z、およびR³⁷は前記定義に同じであり、2つのR²⁹は同一でも異なってもよく、または



式中、V、Q、Z、およびR³⁷は前記定義に同じであり、

5 Eは前記定義に同じであり、

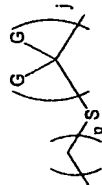
Aは

(i)



ここで、mは0～3の整数を示し、Gは水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメチル、または炭素数1～4の直鎖アルキルを表し、全てのGは同一でも異なってもよく、

(ii)



ここで、jは1もしくは2の整数を示し、pは前記定義に同じであり、Gは前記定義に同じであり、全てのGは同一でも異なってもよく、

(iii) —CH=CH—CH₂—(iv) —CH₂—CH=CH—(v) —CH₂—O—CH₂—(vi) —O—CH₂—

39

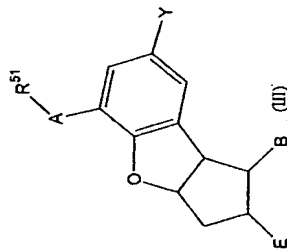
(vii) —C≡C—

または

(viii) —C=C— (トランス)

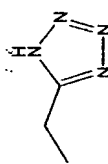
を表す]で表される化合物が好ましい。

5 より好ましくは、下記一般式(III)

[式中、R⁵¹は、(i) —COOR⁵²

ここでR⁵²は、水素、薬理学的に受け入れられる陽イオン、またはメチルであり、または

10 (ii)



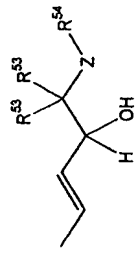
であり、

Yは水素、またはフッ素であり、

Bは

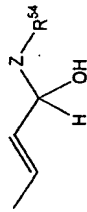
(i)

40



式中、 R^{53} は水素、フッ素、または炭素数1～4のアルキルであり、2つの R^{54} は同一でも異なってもよく、 Z は前記定義に同じであり、 R^{54} は炭素数5～7のシクロアルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記の置換フェニルの定義における置換基と同じ）であり、または、

(ii)



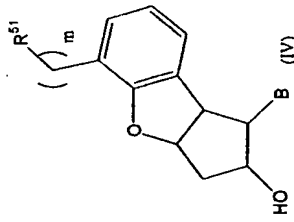
式中、 Z 、および R^{54} は前記定義に同じであり、 E は水素、または-OHであり、

Aは



ここで、 m は0～2の整数を示し、 G は水素、またはフッ素を表し、全ての G は同一でも異なってもよい]で表される化合物である。

さらに好ましくは、下記一般式(IV)

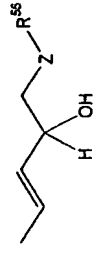


[式中、 R^{51} は前記定義に同じであり、

41

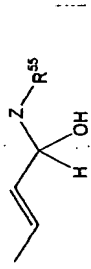
Bは

(i)

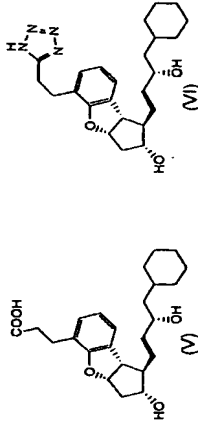


式中、 Z は前記定義に同じであり、 R^{55} は炭素数5～7のシクロアルキル、またはフェニルであり、または

(ii)



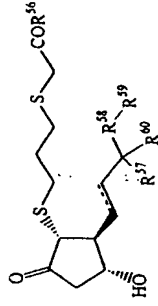
式中、 Z 、および R^{55} は前記定義に同じであり、 m は0～2の整数を表す]で表される化合物であり、特に下記式(V)または(VI)



で表される化合物が好ましい。

また、本発明のプロスタグランジンEP4受容体作用薬として、3,7-ジチアプロスタノ酸誘導体やアソール誘導体が挙げられ、具体的には下記の一般式

(VII):



(VII)

[式中、 R^{56} は、

ヒドロキシ、炭素数1～6のアルキルオキシまたは NR^6R^6

～9のピシクロアルケンまたは炭素数5～9のピシクロアルカンを意味し、
 -R⁹-は単結合または炭素数1～6のアルキレンを意味す。)を意味し、
 X'はO、NHまたはSを意味す。]で表わされるアゾール誘導体または薬理学的に許容されるその塩が挙げられる。

ここで、植葉とは、少なくとも1つのヘテロ原子が窒素、硫黄または酸素から選ばれる飽和または不飽和の単環または多環からなる基を意味し、保護されたカルボキシとは、(1)炭素数1～6のアルキルエステル、(2)炭素数2～6のアルケニルエステル、(3)炭素数2～6のアルキルエステル、(4)炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルオキシ、フェニル、ニトロまたはハロゲンで置換されていてもよいアリールアルキルエステル、または(5)炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルキルオキシ、フェニル、ニトロまたはハロゲンで置換されていてもよいアリールエステルを意味し、アリールとは、炭素数1～6のアルキルで置換されていてもよいフェニルまたはナフチルを意味す。
 本発明のプロスタグランジンE P4受容体作用性を有する化合物、またはその塩のうち、分子内に不斉炭素を有する場合には、各種の光学異性体が存在し、さらに、少なくとも2個の不斉炭素を有する場合には、各種のジアステレオマーが存在する。本発明はそれらの光学異性体、および個々の異性体をも包含する。また、本発明は立体異性体をも包含する。

本発明のプロスタグランジンE P4受容体作用性を有する化合物、またはその塩自体は公知であり、先に示した特許公報、国際公開番号(WO)第8903387号及び国際公開番号(WO)第0024727号に記載されている方法により、各々製造することができ。

ここで、薬理学的に受け入れられる塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、メチルアミン塩、ジメチルアミン塩、トリメチルアミン塩、メチルピペリジン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、リジン塩等のアミン塩、アンモニウム塩、または塩基性アミノ酸塩、あるいは、塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩等の有機カルボン酸塩、

またはp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等が挙げられる。しかし、本発明はこれらに限定されるものではない。

本発明の育毛あるいは発毛調節剤は、1種または数種のプロスタグランジンE P4受容体作用薬またはその塩をそのまま調剤に散布することもできるが、薬剤の製剤化において通常使用されている賦形剤、安定化剤などを添加して投与することもできる。この様な添加剤としては、例えば、動植物油、植物油、パラフィン、アラビアゴム、または澱粉、ラクトース、スクロース、ブドウ糖、デキストリン、マンニトール等の糖類、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム等の無機酸塩、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム等の有機酸塩、メチルセルロース、ゼラチン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の水溶性ポリマー、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール等のアルコール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤等が用いられる。しかし、本発明はこれらに限定されるものではない。

本発明の育毛あるいは発毛調節剤は、各種剤形により使用できるが、具体的に、液状、ゼリー状、乳状、エアゾル状、軟膏状などの通常用いられる剤形が挙げられる。例えば、育毛料、ヘアトニック、ヘアリキッド、ヘアローション、ヘアクリーム、ヘアジェル、ヘアフォーム、ヘアミスト、ヘアオイル、ヘアトリートメント、ムース、シャンプー、リンスとして用いることができる。また、皮下、静脈、局所等の注射剤として使用することもできる。さらに、経口投与のため、錠剤、粉末、顆粒、丸剤、カプセル剤等の剤形とすることも可能である。しかし、本発明はこれらに限定されるものではない。

本発明の育毛あるいは発毛調節剤は、以下の実施例で具体的に示すように、E P4受容体サブタイプに選択性が高く、週齢の異なる(17および8週齢)裸鼠の脱毛モデルにおいて、育毛あるいは発毛作用を示すことから、例えば、無毛症や多毛症、毛髮成長の異常としての脱毛症(男性型脱毛症や円形脱毛症など)な

4.8

どの治療あるいは処置に使用することができる。

本発明の育毛あるいは発毛調節剤の投与量は、症状、年齢、個人差、投与剤形等によっても異なるが、通常、成人一人あたり0.0001mg〜1000mg、好ましくは0.001mg〜100mgを一回または数回に分けて投与することができる。しかし、本発明はこれらに限定されるものではない。

本発明の育毛あるいは発毛調節剤は、本発明以外の育毛剤（血行促進剤、カリウムチャネルオプナー、男性ホルモン阻害剤、抗炎症剤、毛包賦活剤、抗酸化剤、角質溶解剤など）と同時にまたは時間を置いて併用することができる。例えば、本発明の育毛あるいは発毛調節剤が併用可能である育毛剤としては、血行促進剤として塩化カルプロニウム、セファランチン、ニコチン酸アミド等、カリウムチャネルオプナーとしてミノキシジル、ピナシジル等、塩化カルプロニウム男性ホルモン阻害剤としてフィナステリド等の5 α 還元酵素阻害剤、オイゲニルグルコシド、抗炎症剤としてグリチルリチン酸およびその誘導体、グリチルレチン酸およびその誘導体、毛包賦活剤としてペンタデカン酸グリセリド、塩化カルプロニウム、プロシアンジニンB、抗酸化剤としてビタミンC、ビタミンEおよびこれらの誘導体等のビタミン剤、角質溶解剤としてアスピリン、その他女性ホルモンや副腎皮質ホルモン等のホルモン剤、タウリン等のアミノ酸類などが挙げられる。

本発明の育毛あるいは発毛調節剤は、ヒト以外の動物に対しても使用することができる。すなわち、ヒト以外の動物に投与して育毛あるいは発毛を調節させることができるため、ヒト以外の動物の脱毛や体毛異常の治療・処置に応用することができ。

実施例

以下、本発明をより詳細に説明するために実施例を示す。

実施例1

PGE₂受容体サブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験：

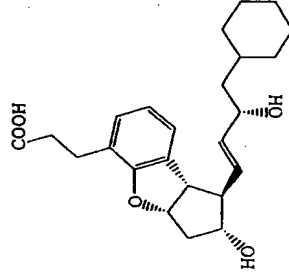
上記一般式(1)で示される化合物について、PGE₂受容体サブタイプ発現細胞を用いた実験により、EP4受容体に対する選択的結合性を確認した。

方法は既報[Breyer, R. M. et al., J. Biol. Chem. 269, 6163-6169 (1994)]に準じて、

4.9

クロニングしたヒトPGE₂受容体サブタイプ(EP3, EP4)をCOS-7細胞に一過性に発現させた。また、EP2はCHO細胞に安定に発現させた。これらの細胞を顕標本として調製した。調製した膜面分(10 μ g/tube)は、³H-PGE₂を含む反応液と30℃で1時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー(10mM MES (pH6.0)、10mM MgCl₂、1mM EDTA)で停止し、減圧下、吸引濾過して結合した³H-PGE₂をガラスフィルター(GF/C)にトラップし、放射活性を液体シンチレーターで測定した。

Kd値は、常法に従ってScatchard plotから求めた。非特異的結合は、過剰量(5 μ M)の非標識PGE₂の存在下での結合として求めた。化合物1による³H-PGE₂結合阻害作用の測定は³H-PGE₂(5nM)および下記式(V)で示される化合物1を各種濃度で添加して行った。



(V)

なお、化合物1は、日本特許第1933167号の実施例17に従って製造した。

化合物1の解離定数Ki(nM)は次式により求めた。

$$Ki = IC_{50} / (1 + ([C] / Kd))$$

その結果、EP4に対する化合物1の解離定数Kiは、19nMであった。このように、化合物1は、EP4受容体サブタイプに対する選択性が高く、他の受容体サブタイプに対する結合性が弱いので、投与した場合に副作用が少ないと考

50

えられる。

実施例2

腎毛あるいは発毛作用：

実施例1で示したプロスタグランジンE₁P₄受容体作用薬である化合物1について腎毛あるいは発毛調節作用を検討するために家兎による発毛毛試験を行った。試験は、あらかじめ腎中を電気バリカンで除毛後にエバクリームを短時間塗布して除毛し、脱毛剤を水で拭き取った家兎に、試験物質を背部皮下に除毛後2日目から20日間、1日1回0.25ml/kg(0.9%塩化ナトリウム溶液に溶解)投与して、発毛状態と毛の長さ測定した。

その結果、化合物1を投与後15日目から発毛が認められ、20日目には3/4の家兎で発毛面積が50%以上になった。また、化合物1により新毛の長さが増加した。測定結果を表1に示す。以上の結果より、化合物1は優れた腎毛あるいは発毛作用を持つことが明らかとなった。

表1 化合物1の腎毛あるいは発毛調節効果(20日目)

	発毛面積率 (%)	新毛の長さ (mm)	
		50%以上の割合	
対照群	10.0±5.5	0/4	4.8±0.4
化合物1投与群	15.8±13.2	1/4	6.0±0.6
0.03mg/kg	48.8±13.6	3/4	7.3±0.5*

数値は、平均値±標準偏差を示す。*: p<0.05 vs 対照群 (Dunnettのt検定)。

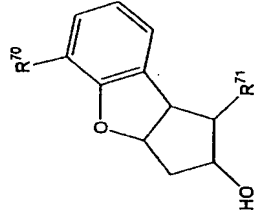
実施例3

ウサギ伏在静脈を用いたマグナス実験：

ウサギ伏在静脈を用いたE₁P₄作動性の検討はLydfordらの方法(S. J. Lydford et al., Br. J. Pharmacol. 117, 13-20 (1996))を改良して行った。すなわち、ウサギ耳静脈にベントリルピタール(50 mg/kg)を投与して深麻酔させた後、頸動脈切開により脱血死させた。伏在静脈を注意深く、かつ速やかに摘出し、95% O₂ +5% CO₂ 混合ガスを予め飽和させた Krebs 液 (NaCl 118.1 mM, KCl 5.31 mM, MgSO₄ 1.01 mM, CaCl₂ 3.52 mM, NaH₂PO₄ 1.09 mM, NaHCO₃ 25.0 mM, g/l

51

ucose 9.99 mM, pH 7.4) 中に移した。摘出した伏在静脈は眼科バサミを用いて結合組織や脂肪組織を剥離し、約4 mm 幅のリング標本を作製した。このリング標本を血管用フックに取り付けた後、95% O₂ + 5% CO₂ 混合ガスで通気し、37℃に保温した Krebs 液を滴したマグナス管中に懸架した。血管組織の断片性強力はアイソメトリックトランスデュサーを介してレコーダ上に記録した。血管組織には1.0 gの基礎強力を加え、ベースラインが安定したところまで、約30分安定化させた。ベースラインが安定したところで、40 mM KCl で収縮させ、この収縮が安定するまで、収縮と洗浄を繰り返した。KCl 収縮安定後、トルンボキサン拮抗薬である S-145 (1000 nM) を前処置してから化合物1~7の累積投与実験を行った。具体的には、まず陽性対照薬である PGF_{2α} に対する反応性を調べ、洗浄の後、化合物の作用を検討した。薬物の効力の強さは、40 mM KCl の収縮高に対する抽離薬の弛緩率が50%となる濃度 (EC₅₀) で表した。EC₅₀ 値は、横軸に弛緩薬物濃度の対数を縦軸に40 mM KCl 収縮に対する弛緩率をそれぞれプロットし、その濃度反応曲線の直線部分から50%収縮高の見られる濃度として各実験ごとに算出した。



なお、化合物2、6、7は国際公開番号 (WO) 第0024727号、化合物3は日本特許第2893812号、化合物4は日本特許第1933167号、化合物5は日本特許第1974492号に従って製造した。

その結果を表2に示した。このように、化合物1~7は、E₁P₄受容体サブタイプに対する選択性が高く、他の受容体サブタイプに対する結合性が弱いので、投与した場合に副作用が少ないと考えられる。

表2 化合物のウサギ状在静脈弛緩反応におけるEP4受容体作動性

化合物	R ⁷⁰	R ⁷¹	EC ₅₀ (nM)
1			6
2			3
3			6
4			7
5			26
6			33
7			2

実施例4

育毛あるいは発毛作用：

実施例3で示したプロスタグランジンEP4受容体作動薬である化合物2について育毛あるいは発毛調節作用を検討するために通常の若い家兎（ニューランド社、小種、雄、8週令、北山ラバース）による発毛試験を行った。試験は、あらかじめ背中を除毛後にエバクリームを短時間塗布して除毛し、脱毛部を水で拭き取った家兎に、試験物質を背部皮下に除毛後2日目から7日間、1日1回0.25ml/kg投与して、毛の長さを測定した。

その結果、化合物2により新毛の長さが増加した。測定結果を表2に示す。
以上の結果より、化合物2は置れた育毛あるいは発毛作用を持つことが明らかと

なった。

表3 化合物2の育毛あるいは発毛調節効果（7日目）

対照群	新毛の長さ (mm)
化合物2投与群 0.03mg/kg	9.2±0.3 11.7±0.5*

数値は、平均値±標準誤差（N=4）を表す。*：p<0.05 vs 対照群（Studentのt-検定）。

産業上の利用可能性

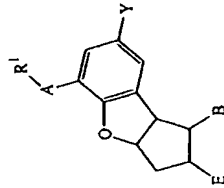
本発明の育毛あるいは発毛調節剤は、優れた育毛あるいは発毛調節活性を有し、副作用が少ないので、無毛症や多毛症、毛髮成長の異常としての脱毛症（男性型脱毛症や円形脱毛症など）などの治療・処置に有用である。

54

請求の範囲

1. プロスタグランジンEP4受容体作用薬を有効成分として含有する育毛あるいは発毛調節剤。

2. 前記プロスタグランジンEP4受容体作用薬が下記一般式(1)



(1)

5 [式中、

R¹は、

(i)



ここでR¹は、水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、炭素数3もしくは4の分岐

アルキル、トリフルオロメチル、-C(=O)-R¹、または-C(=O)-O-

R¹であり、R¹は、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐

アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フ

エニル、または置換フェニル(ここで置換基は、少なくとも1個のフッ素、塩素、

臭素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、

メトキシ、フェニル、フェノキシ、p-アセトアミドベンズアミド、-CH=N

-NH-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-Ph、-NH-C(=O)

-CH₃、または-NH-C(=O)-NH₂であるもの)であり、2つのR²は

同一でも異なってもよく、R²は水素、炭素数1～4のアルキル、炭素数1

～12のアシル、炭素数7～16のアロイル、炭素数7～16のアラルキル、テ

トラヒドロピラニル、テトラヒドロフランニル、1-エトキシエチル、アリル、t

55

tert-ブチル、またはtert-ブチルジメチルシリルであり、

(ii) -COOR³

ここでR³は、

(1) 水素、または薬理学的に受け入れられる陽イオン、

(2) 炭素数1～12の直鎖アルキル、または炭素数3～14の分岐アルキル、

(3) -Z-R⁴

ここでZは原子価結合、またはC₁H₂で表される直鎖、または分岐アルキレン

であり、tは1～6の整数を示し、R⁴は炭素数3～12のシクロアルキル、ま

たはR⁷の1～4個で置換された炭素数3～12の置換シクロアルキルであり、

R⁷は水素、または炭素数1～5のアルキルであり、

(4) -(CH₂CH₂O)_nCH₃

ここでnは、1～5の整数を示し、

(5) -Z-Ar

ここで、Zは前記定義と同じ、Arはフェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、

2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、α-フリル、β-フリル、α-チ

エニル、β-チエニル、または置換フェニル(ここで置換基は、前記置換フェニ

ルの定義における置換基と同じ)であり、

(6) -C₁H₂COOR⁵

ここで、tは前記定義と同じ、R⁵は水素、または炭素数1～5のアルキルであ

り、

(7) -C₁H₂N(R⁶)₂

ここで、tは前記定義と同じ、R⁶は水素、または炭素数1～5のアルキルであ

り、2つのR⁶は同一でも異なってもよく、

(8) -CH(R¹⁰)-C(=O)-R¹¹

ここでR¹⁰は、水素、またはベンゾイル、R¹¹はフェニル、p-プロモフェニ

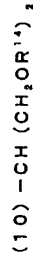
ル、p-クロロフェニル、p-ピフェニル、p-ニトロフェニル、p-ベンズア

ミドフェニル、または2-ナフチルであり、

(9) -C₁H₂-W-R¹²

56

ここで、pは1～5の整数を示し、Wは $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{13})-$ 、または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、 R^{13} は炭素数1～30の直鎖アルキル、炭素数3～30の分枝アルキル、または炭素数7～30のアラルキルであり、 R^{12} は水素、炭素数1～30の直鎖アルキル、炭素数3～30の分枝アルキル、または炭素数7～30のアラルキル、または炭素数7～30のアラルキルであり、または

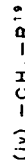


ここで R^{14} は、炭素数1～30のアラルキル、または炭素数1～30のアシルであり、2つの R^{14} は同一でも異なっていてもよく、

(iii)



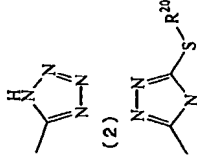
ここで R^{15} は、水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、炭素数3もしくは4の分枝アルキル、トリフルオロメチル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{17}$ 、または $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{17}$ であり、 R^{17} は炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分枝アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）であり、2つの R^{15} は同一でも異なっていてもよく、 R^{16} は水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分枝アルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、または $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{18}$ であり、 R^{18} は、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分枝アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）を表し、



ここで R^{19} は、

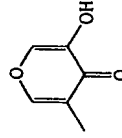
(1)

57

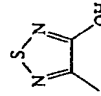


ここで R^{20} は、水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分枝アルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、または $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{21}$ を表し、 R^{21} は、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分枝アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、

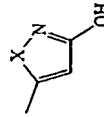
(3)



(4)



(5)



ここでXは、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{S}-$ を表し、または

(6) アジド

であり、

(v) $-\text{C}(\text{R}^{22})-$

ここで R^{22} は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、または炭素数1

5 8

～4のアラルキルを表し、全てのR²²は同一でも異なってもよく、

(vi)



ここでR²²は、水素、炭素数1～4のアラルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、-CH₂-O

R²⁴（ここでR²⁴は、炭素数1～12の直鎖アラルキル、炭素数3～14の分岐アラルキル、炭素数3～12のシクロアラルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ））、または薬理的に受け入れられる陽イオンを表し、2つのR²²は同一でも異なってもよく、

10 (vii) -N(R²⁶)₂

ここでR²⁶は、水素、炭素数1～12の直鎖アラルキル、炭素数3～14の分岐アラルキル、炭素数3～12のシクロアラルキル、炭素数4～13のシクロアラルキル、炭素数7～12のアラルキル、-C(=O)-R²⁶、-C(=O)

-O-R²⁶、-SO₂-R²⁶、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）であり、R²⁶は炭素数1～12の直鎖アラルキル、炭素数3～14の分岐アラルキル、炭素数3～12のシクロアラルキル、炭素数7～12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）であり、2つのR²²は同一でも異なってもよく（ただし、一方のR²²が-SO₂-R²⁶を表す場合は、他方のR²²は-SO₂-R²⁶ではないものとする）、

20 (viii) -C(=O)CH₂)-H

ここでkは、1または2の整数を示し、または、

(ix) -C(=O)-N(R²⁷)₂

ここでR²⁷は、水素、炭素数1～12のアラルキル、炭素数3～12のシクロアラルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、炭素数4～13のシクロアラルキル、炭素数7～

5 9

12のアラルキル、シアノ、または-SO₂-R²⁸であり、R²⁸は炭素数1～

12のアラルキル、炭素数3～12のシクロアラルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、炭素数4～

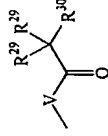
13のシクロアラルキル、または炭素数7～12のアラルキルであり、2

つのR²⁷は同一でも異なってもよく（ただし、一方のR²⁷が-SO₂-R²⁸を表す場合は、他方のR²⁷は-SO₂-R²⁸ではないものとする）；

Yは水素、炭素数1～4のアラルキル、フッ素、塩素、臭素、ホルミル、メトキシ、またはニトロであり；

10 Rは、

(i)



式中、Vは

(1) -CH₂CH₂-、

(2) -C≡C-、

または

(3) -CH=C(R³¹)-

ここでR³¹は、水素、炭素数1～5のアラルキル、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素であり、Oは

20 (1) =O、

(2)



または

(3)

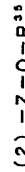
60



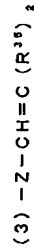
であり、 R^{32} は水素、炭素数1~4の直鎖アルキル、炭素数3もしくは4の分岐アルキル、トリフルロメチル、 $-C(=O)-R^{34}$ 、または $-C(=O)-O-R^{34}$ であり、 R^{34} は炭素数1~12の直鎖アルキル、炭素数3~14の分岐アルキル、炭素数3~12のシクロアルキル、炭素数7~12のアラルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、 R^{33} は水素、炭素数1~4のアラルキル、炭素数1~12のアシル、炭素数7~16のアロイル、炭素数7~16のアラルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフランニル、1-エトキシエチル、アリル、tert-ブチル、またはtert-ブチルジメチルシリルであり、2つの R^{32} は同一でも異なってもよく、 R^{33} は水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、または炭素数1~4のアラルキルであり、2つの R^{33} は同一でも異なってもよく、 R^{30} は、



ここで、Zは前記定義に同じ、 R^{35} は炭素数1~12の直鎖アルキル、炭素数3~14の分岐アルキル、炭素数3~12のシクロアルキル、炭素数4~13のシクロアルキルアルキル、 R^{36} の1~4個で置換された炭素数3~12の置換シクロアルキル（ここで R^{36} は、水素、または炭素数1~5のアラルキル）、 R^{37} の1~3個で置換された炭素数4~13の置換シクロアルキルアルキル（ここで、 R^{37} は前記定義に同じ）、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は、前記置換フェニルの定義における置換基に同じ）、 α -ナフチル、 β -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、または β -チエニルであり、



ここで、Zおよび R^{39} は前記定義に同じ、



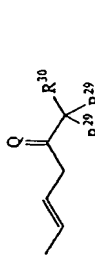
ここで、Zおよび R^{35} は前記定義に同じであり、2つの R^{35} は同一でも異なってもよく、または

61



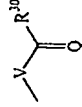
ここで、Zおよび R^{35} は前記定義に同じであり、

(ii)



式中、Q、 R^{29} 、および R^{30} は前記定義に同じであり、2つの R^{30} は同一でも異なってもよく、または

(iii)



式中、V、Q、および R^{30} は前記定義に同じであり、

Eは水素、または $-OR^{33}$ をなし、 R^{32} は前記定義に同じであり、

10

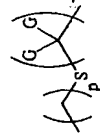
Aは、

(i)



ここで、mは0~5の整数を示し、Gは水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、トリフルロメチル、炭素数1~4の直鎖アルキル、または炭素数3~6の分岐アルキルをなし、全てのGは同一でも異なってもよく、

(ii)



ここで、jは1~4の整数を示し、pは0もしくは1の整数を示し、Gは前記定義に同じであり、全てのGは同一でも異なってもよく、

25

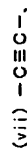
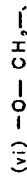
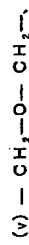
20

15

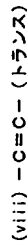
10

5

62

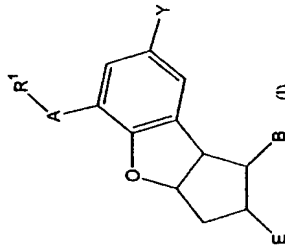


または



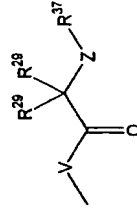
を致す]にて表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項1記載の育毛あるいは免毛調節剤。

3. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体が、下記一般式(1)



[式中、R¹、Y、E、Aは請求項2記載の定義に同じであり、Bは、

(1)

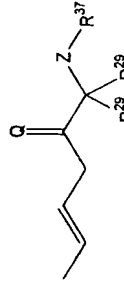


式中、V、Q、R²⁹、およびZは請求項2記載の定義に同じであり、2つのR²⁹は同一でも異なってもよく、R³⁷は炭素数3~12のシクロアルキル、炭素数4~13のシクロアルキルアルキル、R³⁹の1~4個で置換された炭素数

63

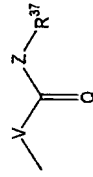
3~12の置換シクロアルキル(ここでR³⁹は、水素、または炭素数1~5のアルキル)、R³⁹の1~3個で置換された炭素数4~13の置換シクロアルキルアルキル(ここで、R³⁹は前記定義に同じ)、フェニル、置換フェニル(ここで置換基は、請求項2記載の置換フェニルの定義における置換基に同じ)、α-ナフチル、β-ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、α-フリル、β-フリル、α-チエニル、またはβ-チエニルであり、

(ii)



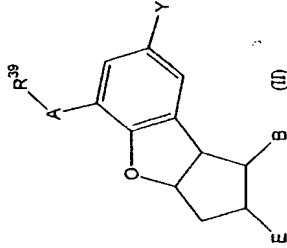
式中、Q、R²⁹、ZおよびR³⁷は前記定義に同じであり、2つのR²⁹は同一でも異なってもよく、または

(iii)

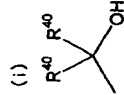


式中、V、Q、Z、およびR³⁷は前記定義に同じ]で表される請求項2記載の育毛あるいは免毛調節剤。

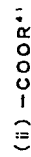
4. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体が、下記一般式(11)

[式中、R³⁹は、

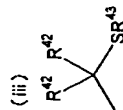
64



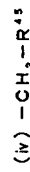
ここで R^{40} は、水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、またはトリフルオロメチルであり、2つの R^{40} は同一でも異なってもよく、



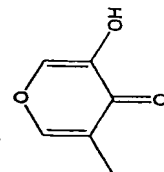
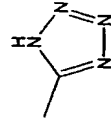
ここで R^{41} は、水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、または炭素数1～12の直鎖アルキルであり、



ここで R^{42} は、水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、または、トリフルオロメチルであり、2つの R^{42} は同一でも異なってもよく、 R^{43} は水素、炭素数1～4の直鎖アルキル、フェニル、または $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{44}$ であり、 R^{44} は、炭素数1～4の直鎖アルキルをなし、

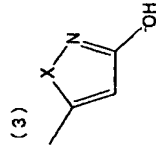


ここで R^{45} は、



または、

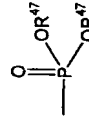
65



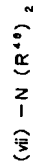
ここでXは、請求項2記載の定義に同じであり、



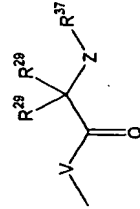
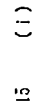
ここで R^{46} は、水素、フッ素、シアノ、または炭素数1～4のアルキルをなし、全ての R^{46} は同一でも異なってもよく、



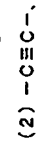
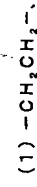
ここで R^{47} は、水素、炭素数1～4のアルキル、または薬理学的に受け入れられる陽イオンをなし、2つの R^{47} は同一でも異なってもよく、または、



ここで R^{48} は、水素、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{49}$ 、または $-\text{SO}_2-\text{R}^{49}$ であり、 R^{49} は、炭素数1～4の直鎖アルキル、またはフェニルであり、2つの R^{48} は同一でも異なってもよく（ただし、一方の R^{48} が $-\text{SO}_2-\text{R}^{49}$ をなす場合は、他方の R^{48} は $-\text{SO}_2-\text{R}^{49}$ ではないものとする）、Yは水素、フッ素、塩素、または臭素であり、Bは



式中、Vは



または

66

(3) $-\text{CH}=\text{CH}-$
であり、Qは

(1) $=\text{O}$ 、

(2)

$-\text{R}^{50}$

$-\text{OR}^{33}$

または

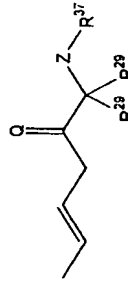
(3)

$-\text{R}^{50}$

$-\text{R}^{50}$

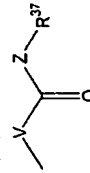
であり、 R^{50} は水素、炭素数1~4の直鎖アルキル、炭素数3もしくは4の分岐アルキル、またはトリフルオロメチルであり、 R^{33} は請求項2記載の定義に同じであり、2つの R^{50} は同一でも異なってもよく、 R^{33} は請求項2記載の定義に同じであり、2つの R^{20} は同一でも異なってもよく、Zは請求項2記載の定義に同じであり、 R^{37} は請求項3記載の定義に同じ、

(ii)



式中、Q、 R^{20} 、Z、および R^{37} は前記定義に同じであり、2つの R^{50} は同一でも異なってもよく、または

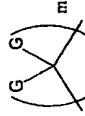
(iii)



式中、V、Q、Z、および R^{37} は前記定義に同じであり、Eは請求項2記載の定義に同じであり、Aは

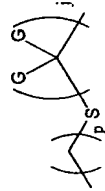
(i)

67



ここで、mは0~3の整数を示し、Gは水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、トリフルオロメチル、または炭素数1~4の直鎖アルキルを表し、全てのGは同一でも異なってもよく、

(ii)



ここで、jは1もしくは2の整数を示し、pは請求項2記載の定義に同じであり、Gは前記定義に同じであり、全てのGは同一でも異なってもよく、

(iii) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$

(iv) $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$

(v) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$

(vi) $-\text{O}-\text{CH}_2-$

(vii) $-\text{C}\equiv\text{C}-$

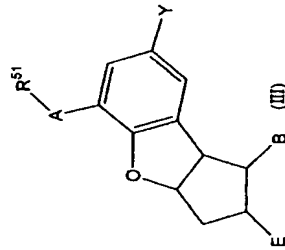
または

(viii) $-\text{C}=\text{C}-$ (トランス)

を表す]で表される請求項3記載の骨毛あるいは発毛調節剤。

5. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPG12誘導体が、下記一般式 (iii)

6 8

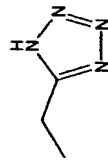


【式中、 R^{51} は、

(i) $-\text{COOR}^{52}$

ここで R^{52} は、水素、薬理学的に受け入れられる陽イオン、またはメチルであり、または

(ii)

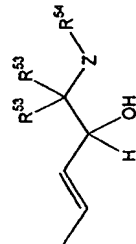


であり、

Y は水素、またはフッ素であり、

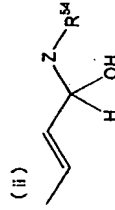
B は

(i)



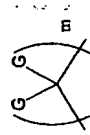
10 式中、 R^{53} は水素、フッ素、または炭素数1～4のアルキルであり、2つの R^{53} は同一でも異なってもよく、 Z は請求項2記載の定義に同じであり、 R^{54} は炭素数5～7のシクロアルキル、フェニル、または置換フェニル（ここで置換基は、請求項2記載の置換フェニルの定義における置換基と同じ）であり、または、

6 9



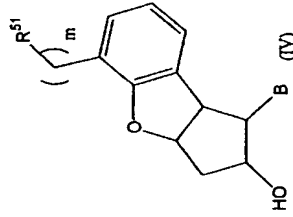
式中、 Z 、および R^{54} は前記定義に同じであり、 E は水素、または $-\text{OH}$ であり、

A は



5 ここで、 m は0～2の整数を示し、 G は水素、またはフッ素を表し、全ての G は同一でも異なってもよい]で表される請求項4記載の置換フェニルである。免毛調節剤。

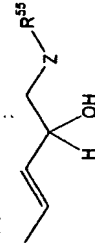
6. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPG12誘導体が、下記一般式(IV)



10 【式中、 R^{51} は請求項5記載の定義に同じであり、

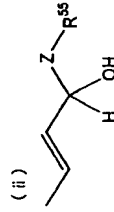
B は

(i)



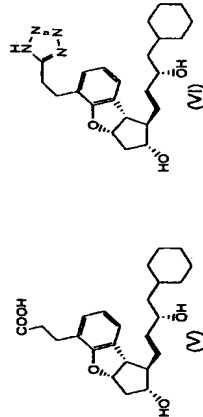
式中、 Z は請求項2記載の定義に同じであり、 R^{55} は炭素数5～7のシクロアルキル、またはフェニルであり、または

70



式中、Z、およびR⁵は前記定義に同じであり、mは0～2の整数を表す]で表される請求項5記載の育毛あるいは発毛調節剤。

7. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタン-*m*-フェニレンPGI₂誘導体が、下記式(V)または(VI)



で表される請求項6記載の育毛あるいは発毛調節剤。

8. 育毛あるいは発毛促進剤である請求項1ないし7のいずれか1項に記載の育毛あるいは発毛調節剤。

9. プロスタグランジンE₄受容体作用薬の育毛あるいは発毛調節剤製造のための使用。

10. 前記プロスタグランジンE₄受容体作用薬が前記一般式(I) (一般式(I)中の各置換基の定義は請求項2記載の一般式(I)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタン-*m*-フェニレンPGI₂誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項9記載の使用。

11. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタン-*m*-フェニレンPGI₂誘導体が、一般式(I) (一般式(I)中の各置換基の定義は請求項3記載の一般式(I)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタン-*m*-フェニレンPGI₂誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項10記載の使用。

12. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタン-*m*-フェニレンPGI₂誘導体が、一般式(I) (一般式(I)中の各置換基の定義は請求項4記載の一般式

71

(I)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタン-*m*-フェニレンPGI₂誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項11記載の使用。

13. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタン-*m*-フェニレンPGI₂誘導体が、一般式(III) (一般式(III)中の各置換基の定義は請求項5記載の一般式(III)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタン-*m*-フェニレンPGI₂誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項12記載の使用。

14. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタン-*m*-フェニレンPGI₂誘導体が、一般式(IV) (一般式(IV)中の各置換基の定義は請求項6記載の一般式(IV)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタン-*m*-フェニレンPGI₂誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項13記載の使用。

15. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタン-*m*-フェニレンPGI₂誘導体が、上記式(V)又は(VI)で表される請求項14記載の使用。

16. 前記育毛あるいは発毛調節剤が育毛あるいは発毛促進剤である請求項9ないし15のいずれか1項に記載の使用。

17. 育毛あるいは発毛の調節に有効な量のプロスタグランジンE₄受容体作用薬をヒト又は動物に投与することを含む育毛あるいは発毛の調節方法。

18. 前記プロスタグランジンE₄受容体作用薬が前記一般式(I) (一般式(I)中の各置換基の定義は請求項2記載の一般式(I)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタン-*m*-フェニレンPGI₂誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項17記載の方法。

19. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタン-*m*-フェニレンPGI₂誘導体が、一般式(I) (一般式(I)中の各置換基の定義は請求項3記載の一般式(I)中の各置換基の定義と同じ)で表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタン-*m*-フェニレンPGI₂誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項18記載の方法。

72

20. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタ- m -フェニレンPG1, 2誘導体が、一般式(II)中の各置換基の定義は請求項4記載の一般式(II)中の各置換基の定義と同じで表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタ- m -フェニレンPG1, 2誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項19記載の方法。

21. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタ- m -フェニレンPG1, 2誘導体が、一般式(III)中の各置換基の定義は請求項5記載の一般式(III)中の各置換基の定義と同じで表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタ- m -フェニレンPG1, 2誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項20記載の方法。

22. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタ- m -フェニレンPG1, 2誘導体が、一般式(IV)中の各置換基の定義は請求項6記載の一般式(IV)中の各置換基の定義と同じで表される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタ- m -フェニレンPG1, 2誘導体または薬理学的に受け入れられるその塩である請求項21記載の方法。

23. 前記5, 6, 7-トリノル-4, 8-インタ- m -フェニレンPG1, 2誘導体が、上記式(V)又は(VI)で表される請求項22記載の方法。

24. 青毛あるいは発毛促進方法である請求項17ないし23のいずれか1項に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP01/02756	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. ⁷ A61K 7/06, A61P 17/14	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl. ⁷ A61K 7/06-7/155, 31/343	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
X Y Y	SP, 572014, A1 (Toray Industries, Inc.), 01 December, 1993 (01.12.93), & JP, 5-331025, A & US 5508303 A Kitiyama, M. et al., "Ligand binding specificities of the eight types and subtypes of the mouse prostanoind receptors expressed in Chinese hamster ovary cells", Br. J. Pharmacol. (1997), Vol.122, No.2, pages 217 to 224, ISSN 0007-1188
PA	WO, 00/54808, A (Toray Industries, Inc.), 21 September, 2000 (21.09.00), & EP, 1080728, A1
A	JP, 10-287532, A (R. Tec Ueno K.K.), 27 October, 1998 (27.10.98) (Family: none)
A	JP 61-218510 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 September, 1986 (29.09.86) (Family: none)
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other information "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 12 June, 2001 (12.06.01)	
Date of mailing of the international search report 26 June, 2001 (26.06.01)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No. Authorized officer Telephone No.	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP01/02756

C (Continuation).	
Category*	DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
A	<p>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</p> <p>WO, 96/03992, A1 (Loyola University of Chicago), 15 February, 1996 (15.02.96), & JP, 10-503522, A & US, 5578643, A & US, 5578640, A & US, 5605931, A</p> <p>Relevant to claim No. 1-16</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP01/02756

Box I. Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(b) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 17-24 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Claims 17 to 24 involve methods for treatment of the human body by therapy and thus involve a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39 (iv) of the Regulations under the PCT, to search.	
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e).	
Box II. Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO1/02756	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl. 461K 7/06, 461P 17/14			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl. 461K 7/06 - 7/155, 31/343			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
C. 関連すると思われる文献			
引用文献の カテゴリ*	引用文献名、及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	EP 572014 A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.) 1. 12月, 1993 (01. 12. 93)	2, 10, 16	
Y	& JP 5-331025 A & US 5508303 A	1, 3-9, 11-15	
Y	Kiriyama, M. et al. Ligand binding specificities of the eight types and subtypes of the mouse prostanoind receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. Br. J. Pharmacol. 1997, Vol. 122, No. 2, pages 217-224, ISSN 0007-1188	1-16	
P A	WO 00/54808 A (東レ株式会社) 21. 9月 2000 (21. 09. 00) & EP 1080728 A1	1-16	
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の表にも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリ (A) 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示す (E) 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの (L) 優先権主張に基礎を有する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を有するために引用する文献 (理由を付す) (O) 口頭による開示、使用、展示等に及ぼす文献 (P) 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 (と) 同一パテントファミリー文献			
国際調査を行った日	12. 06. 01	国際調査報告の発送日	26.06.01
国際調査機関の名称及び宛先 日本国特許庁 (ISA/JIP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (接触のある職員) 大宅 都治	4 C	8 8 2 9
電話番号 03-3581-1101		内線 3452	

様式 PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO1/02756	
C (続き) 関連すると思われる文献	引用文献の カテゴリ*	引用文献名、及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 10-287532 A (株式会社アールテック・ウエノ) 27. 10月, 1998 (27. 10. 98) (7731-なし)	JP 10-287532 A (株式会社アールテック・ウエノ) 27. 10月, 1998 (27. 10. 98) (7731-なし)	1-16
A	JP 61-218510 A (第一製薬株式会社) 29. 9月, 1986 (29. 09. 86) (7739-なし)	JP 61-218510 A (第一製薬株式会社) 29. 9月, 1986 (29. 09. 86) (7739-なし)	1-16
A	WO 96/03992 A1 (LOYOLA UNIVERSITY OF CHICAGO) 15. February, 1996 (15. 02. 96) & JP 10-503522 A & US 5578643 A & US 5578640 A & US 5605931 A	WO 96/03992 A1 (LOYOLA UNIVERSITY OF CHICAGO) 15. February, 1996 (15. 02. 96) & JP 10-503522 A & US 5578643 A & US 5578640 A & US 5605931 A	1-16

様式 PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

国際調査報告		国際出版番号 PCT/JP01/02756
<p>第1欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの見解 (第1ページの2の続き) 送第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成できなかった。</p>		
1. <input checked="" type="checkbox"/> 請求の範囲 1.7乃至2.4	<p>は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲1.7乃至2.4は、治療による人体の処理方法を含むものである。PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものを含んでいる。</p>	
2. <input type="checkbox"/> 請求の範囲	<p>は、有意義な国際調査をすることができ得る程度まで所定の要件を満たしていない国際出版の部分に係るものである。つまり、</p>	
3. <input type="checkbox"/> 請求の範囲	<p>は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。</p>	
<p>第II欄 発明の同一性が欠如しているときの見解 (第1ページの3の続き)</p> <p>次に述べるようにこの国際出版に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。</p>		
1. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。		
2. <input type="checkbox"/> 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。		
3. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。		
4. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。		
<p>追加調査手数料の員額の中立てに関する注意</p> <p><input type="checkbox"/> 追加調査手数料の納付と共に出願人から員額申立てがあった。</p> <p><input type="checkbox"/> 追加調査手数料の納付と共に出願人から員額申立てがなかった。</p>		

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続表 (1)) (1998年7月)